Canada Communicable Disease Report ✦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR • RMTC

1 November 2005 • Volume 31 • Number 21

le 1er novembre 2005 • Volume 31 • Numéro 21

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: Review of post-marketing surveillance through four influenza seasons in Canada · · · · · 217
- Outbreaks of *salmonella* infections associated with eating Roma tomatoes - United States and Canada, 2004 · · · · · 225

Contenu du présent numéro :

- Syndrome oculo-respiratoire après la vaccination antigrippale : examen des données de surveillance post-commercialisation pendant quatre saisons grippales au Canada · · · · · 217
- Éclosions d'infection à salmonella associées à la consommation de tomates Roma - États-Unis et Canada, 2004 · · · · · 225

OCULO-RESPIRATORY SYNDROME FOLLOWING INFLUENZA VACCINATION: REVIEW OF POST-MARKETING SURVEILLANCE THROUGH FOUR INFLUENZA SEASONS IN CANADA

Introduction

Influenza vaccines were approved for use in Canada in the late 1970s. The current vaccines are inactivated trivalent split-virus products. The World Health Organization updates these products yearly to provide the best protection for influenza viruses, predicted to circulate in the upcoming influenza season in the Northern hemisphere. Each year, influenza may affect an estimated 10% to 25% of the population and is usually the predominant cause of serious respiratory illness in a community, especially among the elderly and in individuals with chronic medical conditions[1]. In Canada, annual immunization programs have focused mainly on those at high risk of serious influenza complications and their contacts, including healthcare workers[1]. However, even in healthy children and adults, there is considerable morbidity. Since the 1998-1999 influenza season, the National Advisory Committee on Immunization (NACI) has been encouraging all individuals who wish to protect themselves against influenza to receive the vaccine, even though they are not in a high-risk group[2]. Since 2000-2001, Ontario has been offering publicly funded vaccine to all age groups.

Serious adverse events (AEs) to influenza vaccination are rare[3]. Historically, Health Canada (the Public Health Agency of Canada) received, on average, 200 case reports of adverse events following immunization (AEFI) during each influenza season, of which most were local reactions. Early in the 2000-2001 season, however, Health Canada received verbal notification from two provinces – Alberta and British Columbia – of an unusual number of AEFI reports that described a constellation of respiratory symptoms, accompanied by complaints of "red eyes." This phenomenon, given the name "oculo-respiratory syndrome" (ORS), was defined as the presence of at least one of the following symptoms: red eyes, cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, sore throat, or facial swelling, occurring within 2 to 24 hours

SYNDROME OCULO-RESPIRATOIRE (ORS) APRÈS LA VACCINATION ANTIGRIPPALE : EXAMEN DES DONNÉES DE SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION PENDANT QUATRE SAISONS GRIPPALES AU CANADA

Introduction

Les vaccins antigrippaux ont été homologués au Canada à la fin des années 70. Les vaccins actuels sont des produits inactivés trivalents à virion fragmenté. L'Organisation mondiale de la Santé met à jour le contenu de ces produits chaque année pour assurer la meilleure protection possible contre les virus grippaux qui devraient circuler au cours de la saison grippale suivante dans l'hémisphère Nord. Chaque année, de 10 % à 25 % de la population peut contracter la grippe; il s'agit habituellement de la cause principale de maladies respiratoires graves dans une collectivité, en particulier chez les personnes âgées et les sujets souffrant d'une maladie chronique[1]. Au Canada, les programmes de vaccination annuelle ciblent surtout les personnes à risque élevé de complications graves de la grippe et leurs contacts, notamment les travailleurs de la santé[1]. Même chez les adultes et les enfants en santé, la mortalité reste malgré tout considérable. Depuis la saison grippale 1998-1999, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) encourage toutes les personnes qui désirent se protéger contre la grippe à se faire vacciner, qu'elles appartiennent ou non à un groupe à risque élevé[2]. Depuis 2000-2001, le gouvernement de l'Ontario offre gratuitement le vaccin aux membres de tous les groupes d'âge.

Il est rare que la vaccination antigrippale entraîne des manifestations indésirables (MI) graves[3]. Dans le passé, Santé Canada (Agence de santé publique du Canada) recevait en moyenne 200 rapports de cas de manifestations postvaccinales indésirables (MAPI, autrefois appelées ESAV) durant chaque saison grippale, dont la plupart étaient des réactions locales. Au début de la saison 2000-2001, cependant, deux provinces - l'Alberta et la Colombie-Britannique - ont avisé verbalement Santé Canada de l'existence d'un nombre inhabituel de rapports de MAPI faisant état d'un cortège de symptômes respiratoires accompagnés d'une « rougeur oculaire». Ce phénomène, que l'on a désigné du nom de « syndrome oculo-respiratoire » (SOR), se caractérise par la présence d'au moins un des symptômes suivants : rougeur oculaire, toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, mal de gorge ou œdème facial, survenant dans les 2 à 24 heures

2007-04420/

of influenza vaccination and resolving within 48 hours of symptom onset[4]. As a result of publicity and enhanced surveillance, a total of 2,450 reports of AEFI vaccine were documented for that season, with 960 (39.2%) meeting that season's established ORS case definition[5].

Although ORS was eventually linked to all influenza vaccines in use in Canada, the vast majority of cases reported in 2000-2001 involved a single manufacturer's product, in which electron microscopy studies revealed higher proportions of micro-aggregates of unsplit virions[6]. However, in subsequent seasons, after the indicated vaccine was reformulated with the same splitting agent used in other influenza vaccines, AE reports that met the ORS case definition were still reported in association with all influenza vaccines.

This paper describes the experience with ORS in Canada between 2000 and 2004 and the results of a retrospective review of cases reported during previous influenza seasons (1997-2000) that may have met the case definition of ORS.

Methods

Adverse event surveillance system

In Canada, the reporting of AEFI by health care providers (mainly public health nurses and physicians) to local, provincial, and/or territorial public health authorities is the cornerstone of post-marketing surveillance of vaccines. Reports, including those completed by manufacturers, are forwarded to the Agency for aggregation and analysis.

In October 2000, Health Canada, in consultation with provincial/territorial health authorities, initiated intensified surveillance of influenza vaccine safety after being alerted to an increased number of AEs following influenza vaccination. A supplementary questionnaire to collect more detailed information on reported ORS AEs was developed and disseminated during the next three influenza seasons (2000-2001 to 2002-2003). Although it was discontinued in the 2003-2004 influenza season due to decreases in the number of reports, ORS continued to be closely monitored through the standard AEFI form.

Data obtained from standard and supplementary forms were entered into the Canadian AEFI (CAEFI) database. Vaccine distribution data, by province and lot number, were obtained from influenza vaccine manufacturers. These data included the number of returned doses at the end of each influenza season, providing an approximate number of doses administered (net doses distributed) and enabling the estimation of ORS reporting rates.

ORS case definition

During the study period, the ORS case definition underwent modifications. For the 2001-2002 season, NACI revised the case definition to include an expanded clinical spectrum and time frame, because the more restrictive definition may have led to potential reports of ORS being missed in the first season. ORS was redefined as the presence of one or more of the previous signs and symptoms listed in the 2000 definition, but with the following two additions: 1) difficulty swallowing and hoarseness and 2) occurring within 24 hours of influenza vaccination, but with no restriction on symptom duration[7]. NACI recommended that the same case definition be used in the subsequent seasons[7]. We used this definition, the "2001 case definition," for ORS-related data provided in this paper for all influenza seasons. It was

après la vaccination antigrippale et disparaissant dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes[4]. Par suite de la publicité ayant entouré ces cas et de la surveillance accrue qui a été exercée, 2 450 cas de MAPI ont été signalés durant cette saison, dont 960 (39,2 %) répondaient à la définition établie de cas de SOR cette saison-là[5].

Bien que le SOR ait par la suite été associé à tous les vaccins antigrippaux utilisés au Canada, la grande majorité des cas enregistrés en 2000-2001 étaient liés au produit d'un seul fabricant, des études en microscopie électronique ayant révélé la présence de plus fortes proportions de microagrégats de virions non fragmentés dans ce produit[6]. Durant les saisons ultérieures, après que le vaccin mis en cause eut été reformulé avec le même agent de fractionnement utilisé dans d'autres vaccins antigrippaux, des cas de MI qui répondaient à la définition de cas de SOR ont néanmoins continué d'être recensées pour tous les types de vaccins contre la grippe.

Le présent article décrit l'expérience du SOR au Canada entre 2000 et 2004 et les résultats d'une étude rétrospective des cas signalés durant des saisons grippales antérieures (1997-2000) qui peuvent avoir été conformes à la définition de cas de SOR.

Méthodologie

Système de surveillance des manifestations indésirables

Au Canada, la surveillance post-commercialisation des vaccins repose sur la notification des MAPI par les dispensateurs de soins (principalement les infirmières hygiénistes et les médecins) aux autorités sanitaires locales, provinciales ou territoriales. Les rapports, y compris ceux remplis par les fabricants, sont transmis à l'Agence, qui les compile et les analyse.

En octobre 2000, Santé Canada, en consultation avec les autorités sanitaires provinciales et territoriales, a renforcé la surveillance de l'innocuité du vaccin antigrippal après avoir été avisé d'une augmentation du nombre de MI faisant suite à la vaccination antigrippale. Un questionnaire supplémentaire visant à recueillir des données plus détaillées sur les SOR signalés a été élaboré et diffusé durant les trois saisons grippales suivantes (de 2000-2001 à 2002-2003). Bien que la pratique ait été interrompue au cours de la saison 2003-2004 en raison de la diminution du nombre de rapports, le SOR a continué de faire l'objet d'une surveillance étroite par le biais du formulaire standard de déclaration des MAPI.

Les données tirées des formulaires standard et supplémentaires ont été entrées dans la base de données sur les MAPI. Les données sur la distribution des vaccins, ventilées selon la province et le numéro de lot, ont été fournies par les fabricants de vaccins. Parmi ces données figurait le nombre de doses retournées à la fin de chaque saison grippale, ce qui donne une idée approximative du nombre de doses administrées (doses nettes distribuées) et qui a permis d'estimer les taux de déclaration des cas de SOR.

Définition de cas de SOR

Durant la période étudiée, la définition de cas de SOR a été modifiée. Pendant la saison 2001-2002, le CCNI a révisé la définition de cas pour inclure un plus grand nombre de symptômes et en étendre la durée, car il se peut que la définition plus restrictive ait empêché de détecter des cas potentiels de SOR au cours de la première saison. Le SOR a été redéfini comme étant caractérisé par la présence d'un ou plusieurs des signes et symptômes énumérés dans la définition de 2000, mais avec les deux ajouts suivants : 1) difficulté à avaler et voix rauque et 2) survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination antigrippale, mais sans restriction quant à la durée des symptômes[7]. Le CCNI a recommandé que la même définition de cas soit appliquée durant les saisons subséquentes[7]. Pour toutes les saisons grippales, nous avons appliqué cette définition, c.-à-d. la « définition de cas de 2001 », aux données relatives au SOR figurant dans le présent article.

also applied to estimate the number of potential cases of ORS during the influenza seasons between 1997 and 2000.

Selected subjects and variables

Case reports meeting the 2001 ORS case definition were retrieved from the CAEFI database. Demographic information – including age at vaccination and sex, as well as other variables, such as concomitant vaccines given, medical attention sought, and outcome – were extracted. Frequency and reporting rates were obtained for each of the nine ORS-related symptoms. These symptoms were examined in five major groups: 1) only ocular (red eyes), 2) only respiratory, 3) only facial swelling, 4) both ocular and respiratory with or without facial swelling, and 5) other combinations. Reporting rates were estimated per million net doses of vaccine distributed in each season. The total number of reports of influenza AEFI were also extracted and used to estimate the proportion of ORS reports versus all AEs reported following influenza vaccination in each season. The additional data that were analyzed, when available, comprised the following: previous history of ORS, severity of symptoms, and possible risk factors. For the percentage calculation of variables, missing values were included, unless specified otherwise. Results are provided in aggregate form for all four influenza seasons (2000-2001 to 2003-2004), unless important differences were noted between seasons. In addition, we present the most frequent non-ORS symptoms reported concomitantly, and we describe the frequencies and reporting rate estimates of ORS cases uncovered during the seasons between 1997 and 2000.

Finally, we provide a summary of the recent literature on ORS in Canada, including clinical trials, telephone surveys, skin testing, animal study, and prospective and retrospective observational studies.

Some data in this paper regarding the influenza AEFI reported in 2000-2001 and 2001-2002 may differ from those published previously for the following reasons:

- Different case definitions were applied over the various seasons, based on increasing knowledge of the newly identified event.
- The Agency continues to receive and accept reports of AEFI for vaccines administered in previous years, and these reports received after the influenza season and thus not included in previous analyses are captured in this study.
- Additional duplicate reports of AEs have been identified and eliminated.

Results

ORS reported during the influenza seasons 2000-2001 to 2003-2004

Over four influenza seasons, a total of 3,264 reports of influenza AEFI met the case definition for ORS. Most subjects were between age 45 and 64 years (1,424, 44%) (Figure 1). The ages (mean and median) were 49 years (range 6 months to 97 years). Of the total, most were female (2,448, 75%). Female predominance was observed across all age groups, except in children who were < 15 years (representing only 3% of cases), wherein the female-male ratio was 1:1. Of these individuals, 93% had received only influenza vaccine. Among those who received other vaccines

Nous l'avons également utilisée pour estimer le nombre de cas potentiels de SOR pendant les saisons grippales 1997 à 2000.

Sujets et variables sélectionnés

Les rapports de cas répondant à la définition de cas de SOR de 2001 ont été tirés de la base de données sur les MAPI. Nous avons extrait certaines données démographiques - notamment l'âge au moment de la vaccination et le sexe, de même que d'autres variables, telles que les vaccins administrés en même temps, la consultation d'un médecin et le résultat clinique. Nous avons obtenu la fréquence et les taux de déclaration de chacun des neuf symptômes liés au SOR. Ces symptômes ont été classés en cinq grands groupes : 1) symptômes oculaires seulement (rougeur oculaire), 2) symptômes respiratoires seulement, 3) œdème facial seulement, 4) symptômes tant oculaires que respiratoires avec ou sans œdème facial et 5) autres combinaisons. Les taux de déclaration ont été estimés pour un million de doses nettes de vaccin distribuées lors de chaque saison. Le nombre total de rapports de MI après une vaccination antigrippale a également été extrait et employé pour estimer la proportion de cas de SOR par rapport à toutes les MI signalées après la vaccination antigrippale au cours de chaque saison. Les données additionnelles qui ont été analysées, le cas échéant, étaient les suivantes : antécédents de SOR, gravité des symptômes et facteurs de risque possibles. Les valeurs manquantes ont été incluses dans le calcul en pourcentage des variables, à moins d'indications contraires. Les résultats ont été regroupés pour les quatre saisons grippales (de 2000-2001 à 2003-2004), sauf si des différences importantes entre les saisons avaient été observées. Nous présentons, en outre, les plus fréquents symptômes non liés au SOR qui ont été signalés en même temps et décrivons la fréquence et les estimations du taux de déclaration des cas de SOR non détectés durant les saisons 1997 à 2000.

Enfin, nous résumons le contenu de publications récentes sur le SOR au Canada, notamment des essais cliniques, des enquêtes téléphoniques, des tests cutanés, des études sur les animaux et des études d'observation prospectives et rétrospectives.

Certaines données présentées dans cet article concernant les MI après la vaccination antigrippale qui ont été signalées en 2000-2001 et 2001-2002 peuvent différer de celles publiées précédemment et ce, pour les raisons suivantes :

- Différentes définitions de cas ont été utilisées au cours des diverses saisons, qui tenaient compte des nouvelles connaissances relatives à ce syndrome récemment identifié.
- L'Agence continue de recevoir et d'accepter des rapports de MI pour des vaccins administrés au cours des années antérieures, et ces rapports reçus après la saison grippale et, partant, non inclus dans les analyses précédentes ont été pris en compte dans la présente étude.
- D'autres rapports en double de MI ont été décelés et éliminés.

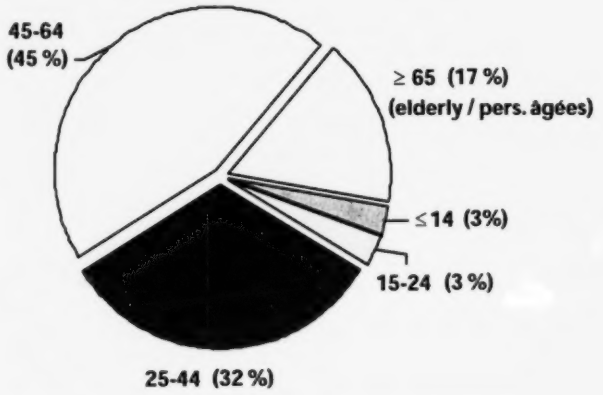
Résultats

SOR signalés durant les saisons grippales 2000-2001 à 2003-2004

Au cours des quatre saisons grippales, 3 264 rapports de MI après la vaccination antigrippale répondaient à la définition de cas de SOR. La plupart des sujets étaient âgés entre 45 et 64 ans (1 424, 44 %) (figure 1). L'âge médian et l'âge moyen étaient de 49 ans (intervalle : 6 mois à 97 ans). La plupart des sujets étaient des femmes (2 448, 75 %). Une prédominance féminine a été observée dans tous les groupes d'âge, sauf chez les enfants de < 15 ans (qui ne représentaient que 3 % des cas), pour lesquels le ratio femmes-hommes s'élevait à 1:1. Parmi ces sujets, 93 % n'avaient reçu que le vaccin antigrippal. Ceux auxquels on avait administré en même temps

Figure 1. Age-group distribution (years) of oculo-respiratory syndrom cases for 2000-2001 to 2003-2004 influenza seasons (*n* = 3,264)

Figure 1. Distribution par âge (ans) des cas de syndrome oculo-respiratoire pour les saisons grippales 2000-2001 à 2003-2004 (*n* = 3 264)



simultaneously, pneumococcal vaccine was the one most frequently administered (75%).

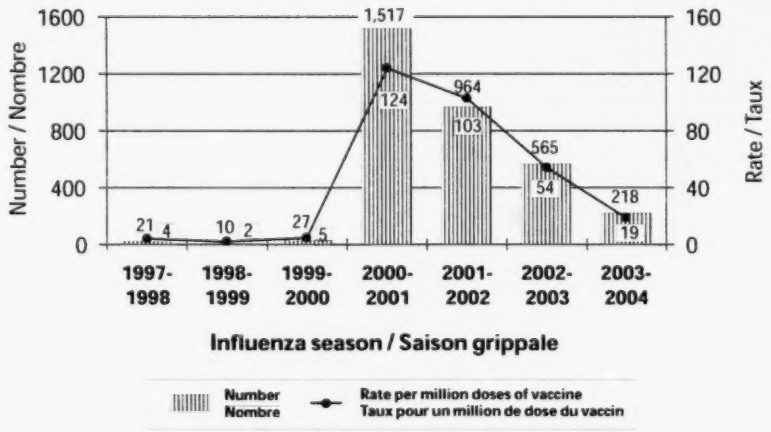
Of all individuals who reported ORS (*n* = 3,264), 986 (30%) sought medical attention; that is, 17 (0.5%) visited emergency rooms; 30 (0.9%) were hospitalized; and 939 (29%) were seen in outpatient settings. Among those admitted to hospital, 15 (50%) had only respiratory symptoms, 10 (33%) had both ocular and respiratory symptoms, and three (10%) reported only facial swelling. More males than females were reported hospitalized (1.5% vs. 0.8%). The percentage and rate (per total number of persons in each age group) of hospitalization were highest among elderly persons (37%, 2% of elderly). There were two fatal case reports among persons with ORS. The first was a 72-year-old male with a

d'autres vaccins avaient reçu le plus souvent le vaccin contre le pneumocoque (75 %).

Parmi tous les sujets qui ont signalé un SOR (*n* = 3 264), 986 (30 %) ont consulté un médecin : 17 (0,5 %) se sont rendus aux urgences; 30 (0,9 %) ont été hospitalisés et 939 (29 %) ont été examinés en consultation externe. Au nombre de ceux qui ont été admis à l'hôpital, 15 (50 %) présentaient uniquement des symptômes respiratoires, 10 (33 %) manifestaient des symptômes tant oculaires que respiratoires et trois (10 %) se sont plaints d'un œdème facial seulement. Un plus grand nombre d'hommes que de femmes ont été hospitalisés (1,5 % c. 0,8 %). Le pourcentage et le taux d'hospitalisation (par rapport au nombre total de personnes dans chaque groupe d'âge) étaient le plus élevés chez les personnes âgées (37 %, 2 % des personnes âgées). Deux cas de SOR se sont soldés par un décès. Le premier

Figure 2. Reporting number and rate per million vaccine doses for cases meeting the oculo-respiratory syndrom definition (1997-1998 to 2003-2004)

Figure 2. Nombre de cas répondant à la définition du syndrome oculo-respiratoire et taux pour un milion de doses du vaccin (de 1997-1998 à 2003-2004)



previous history of a febrile reaction to influenza vaccine and who developed red eyes and respiratory symptoms, fever, headache, fatigue, and myalgia 12 hours post-vaccination, but did not seek medical attention. He remained febrile for 8 days, was diagnosed with pneumonia and died 54 days post-vaccination due to complications, despite medical care. The second fatal case was a 66-year-old male who developed eye irritation, sore throat, rhinitis, and difficulty breathing within one day of vaccination and died suddenly 8 days later. There was insufficient evidence to determine a causal association for either case.

A total of 43,195,187 net doses of vaccine were distributed in the public and private sectors across Canada during the four influenza seasons (an overall ORS reporting rate of 76 per million doses [Table 1 and Figure 2]). The frequency and reporting rate per million doses of influenza vaccine were estimated for each of the nine ORS-related symptoms (Table 1). The relative frequency for some of these symptoms varied over the four influenza seasons, but red eyes and cough were the two most commonly reported in all seasons. In addition, the rates of ORS frequency and reporting were assessed in five major groups: only ocular, only respiratory, only facial swelling, oculo-respiratory, and other combinations (Table 1). Only 29% (955) of individuals reported both ocular and respiratory symptoms.

Time to onset following vaccination for symptoms of ORS ranged from 1 minute to 24 days (mean 8.5 hours, median 5 hours). Duration of symptoms ranged from 1 minute to 3 months (mean 2.7 days, median 1 day).

Additional information, obtained through the supplementary questionnaire during the first three influenza seasons (2000-2001 to 2002-2003), included self-reported severity of symptoms, history of previous influenza vaccination, and risk group (as the

cas était un homme de 72 ans qui avait des antécédents de réaction fébrile au vaccin antigrippal et qui a présenté une rougeur oculaire et des symptômes respiratoires, une fièvre, une céphalée, de la fatigue et une myalgie 12 heures après la vaccination, mais n'a pas consulté de médecin. Il est demeuré fébrile pendant 8 jours, a reçu un diagnostic de pneumonie et est décédé des suites de complications 54 jours après la vaccination, malgré les soins médicaux qu'il a reçus. Le deuxième cas mortel était un homme de 66 ans qui a manifesté une irritation oculaire, un mal de gorge, une rhinite et une dyspnée dans la journée qui a suivi la vaccination et qui est mort subitement 8 jours plus tard. On ne disposait pas de données suffisantes pour déterminer l'existence d'une association causale dans aucun des deux cas.

En tout, 43 195 187 doses nettes du vaccin ont été distribuées dans les secteurs public et privé de tout le Canada au cours des quatre saisons grippales (taux général de déclaration de cas de SOR de 76 pour un million de doses [tableau 1 et figure 2]). La fréquence et le taux de déclaration pour un million de doses du vaccin antigrippal ont été estimés pour chacun des neuf symptômes liés au SOR (tableau 1). La fréquence relative de certains de ces symptômes variait au cours des quatre saisons grippales, mais la rougeur oculaire et la toux étaient les symptômes les plus fréquemment signalés durant toutes les saisons. De plus, la fréquence et les taux de déclaration de cas de SOR ont été évalués pour cinq grands groupes : symptômes oculaires seulement, symptômes respiratoires seulement, œdème facial seulement, syndrome oculo-respiratoire et autres combinaisons (tableau 1). Seulement 29 % (955) des sujets ont signalé des symptômes tant oculaires que respiratoires.

Le temps écoulé entre la vaccination et l'apparition des symptômes de SOR variait de 1 minute à 24 jours (moyenne de 8,5 heures, médiane de 5 heures). La durée des symptômes variait de 1 minute à 3 mois (moyenne de 2,7 jours, médiane de 1 jour).

Au nombre des renseignements additionnels, tirés du questionnaire supplémentaire distribué au cours des trois saisons grippales (de 2000-2001 à 2002-2003), figuraient la gravité autodéclarée des symptômes, les antécédents de vaccination antigrippale et le groupe à risque (comme

Table 1. Frequency and rate per million vaccine doses for reported AEFI and ORS groups by influenza season

Tableau 1. Fréquence des MAPI et des cas de SOR signalés et taux pour un million de doses du vaccin selon la saison grippale

Variables		2000-2001		2001-2002		2002-2003		2003-2004		2000-2001 to/à 2003-2004	
Frequency/rate per million doses		#	Rate	#	Rate	#	Rate	#	Rate	#	Rate
	Fréquence/taux pour un million de doses	#	Taux	#	Taux	#	Taux	#	Taux	#	Taux
Net doses of distributed influenza vaccine	Nombre net de doses du vaccin antigrippal distribuées	12,199,380		9,330,555		10,477,216		11,188,036		43,195,187	
Total influenza AEFI case reports	Nombre total de rapports de cas de MI après la vaccination antigrippale	2,991	245	1,988	213	1,347	129	921	82	7,247	168
ORS	SOR	1,517	124	964	103	565	54	218	19	3,264	76

AEFI = adverse events following immunization
ORS = oculo-respiratory syndrome

MAPI = manifestations post-vaccinales indésirables
MI = manifestations indésirables
SOR = syndrome oculo-respiratoire

ORS	SOR	1997-1998	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004
Number	Nombre	21	10	27	1,517	964	565	218
Rate per million doses of vaccine	Taux pour un million de doses du vaccin	4	2	5	124	103	54	19

main reason for immunization). Of those reporting severity (1,078, 33% of total), 363 (34%) described symptoms as minor (easily tolerated); 408 (38%) as moderate (interfered with regular daily activities); and 307 (28%) as severe (unable to take part in regular daily activities). Thirty-five percent (1,142) reported a history of previous influenza vaccination(s). Of these, 16% (178) had received the vaccine ≥ 2 times in the past. In 51% (1,662) of reports, risk group was recorded; 50% (825) of these were in a high-risk group; 6% (91) were in contact with high-risk individuals; and 34% (569) were healthcare workers. Of the individuals in the high-risk groups, 64% (528) were aged ≥ 65 years. One-half of the contacts of high-risk groups (46) were between age 25 and 44 years.

Of the other AEs reported concurrently with ORS symptoms, the 10 most frequent were as follows: fever (609), headache (608), fatigue (593), rhinitis (498), myalgia (435), chills (432), allergic reactions (341), local reactions (262), nausea (239), and dizziness (193). The reporting rates for these symptoms ranged from 14 (fever) to four (dizziness) per million net doses of vaccine distributed.

Potential cases of ORS prior to the 2000-2001 season (1997-1998 to 1999-2000)

When the 2001 ORS case definition was applied to cases in the CAEFI database from 1997 to 2000, a total of 21 reports in 1997-1998, 10 in 1998-1999, and 27 in 1999-2000 met the case definition of ORS. The reporting rates per million doses of distributed vaccine were four, two, and five, respectively (Figure 2).

Discussion

Ocular and respiratory symptoms following influenza vaccination occurred in the past in Canada, in the U.S., and in several European countries but remained unrecognized until 2000, when excess reports of such symptoms in Canada resulted in ORS being viewed as a potentially distinct AE. Reports of this syndrome were later found in the Canadian AEFI database prior to the 2000-2001 season. A similar constellation of AEs occurred during the 1995-1996 influenza vaccination campaigns in Italy and several other European countries[6]. At that time, a tenfold increase in AE reports had been detected in Italy in association with two lots of a split influenza vaccine being widely used in Europe. Following this event, a prospective observational study was conducted in Italy to compare the reactogenicity of nine different influenza vaccines (whole, split, or subunit) in 16,714 individuals who were aged ≥ 65 years[8]. Although local reactions and systemic symptoms were most frequent, many reports of conjunctivitis and respiratory symptoms, classified as "allergy-like," were detected. Those who received whole vaccines were at higher risk of developing AEs, compared with those who received split or subunit vaccines. Most AEs, however, were mild or moderate, and no severe reactions were considered vaccine-related.

In the U.S., a search of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for the period 1990 to 2002, using coding terms mapped to the Canadian case definition, found a number of reports meeting the criteria for ORS[9]. Similar to the experience in Canada – because of the nonspecific and relatively benign nature of its constituent symptoms and the lack of being raised as a signal for investigation – it remained unrecognized as a potentially unique syndrome.

principale raison de l'immunisation). Parmi les personnes qui ont indiqué la gravité des symptômes (1 078, 33 % du total), 363 (34 %) ont décrit leurs symptômes comme étant mineurs (facilement tolérés); 408 (38 %) comme étant modérés (nuisaient à leurs activités quotidiennes régulières); et 307 (28 %) comme étant graves (incapacité de s'adonner à leurs activités quotidiennes régulières). Trente-cinq pour cent (1 142) ont dit avoir déjà reçu le vaccin antigrippal. De ce nombre, 16 % (178) avaient reçu le vaccin ≥ 2 fois dans le passé. Dans 51 % (1 662) des rapports, le groupe à risque était consigné, 50 % (825) de ces sujets appartenaient à un groupe à risque élevé, 6 % (91) étaient en contact avec une personne à risque élevé, et 34 % (569) étaient des travailleurs de la santé. Parmi les membres de groupes à risque élevé, 64 % (528) avaient ≥ 65 ans. La moitié des contacts des groupes à risque élevé (46) étaient âgés entre 25 et 44 ans.

Les 10 plus fréquentes MI signalées en même temps que les symptômes de SOR étaient les suivantes : fièvre (609), céphalée (608), fatigue (593), rhinite (498), myalgie (435), frissons (432), réactions allergiques (341), réactions locales (262), nausées (239) et étourdissements (193). Les taux de déclaration de ces symptômes variaient entre 14 (fièvre) et quatre (étourdissements) pour un million de doses nettes du vaccin distribuées.

Cas potentiels de SOR avant la saison 2000-2001 (de 1997-1998 à 1999-2000)

Lorsque la définition de cas de SOR de 2001 était appliquée aux cas dans la base de données sur les MAPI pour la période 1997-2000, 21 rapports en 1997-1998, 10 en 1998-1999 et 27 en 1999-2000 répondaient à la définition de cas de SOR. Les taux de déclaration pour un million de doses du vaccin distribuées s'élevaient, respectivement, à quatre, deux et cinq (figure 2).

Analyse

Des symptômes oculaires et respiratoires ont été signalés dans le passé après la vaccination grippale au Canada, aux É.-U. et dans plusieurs pays d'Europe mais n'ont été reconnus qu'en 2000, année où un nombre excédentaire de rapports de tels symptômes au Canada a amené les autorités à considérer le SOR comme une MI potentiellement distincte. Des rapports de cas de ce syndrome ont par la suite été découverts dans la base de données canadienne sur les MAPI avant la saison 2000-2001. Un groupe similaire de MI a été relevé durant les campagnes de vaccination antigrippale de 1995-1996 en Italie et dans plusieurs autres pays européens[6]. À l'époque, une multiplication par dix du nombre de rapports de MI a été observée en Italie en association avec deux lots d'un vaccin antigrippal à virion fragmenté largement utilisé en Europe. Par la suite, une étude d'observation prospective a été menée en Italie pour comparer la réactogénicité de neuf vaccins antigrippaux différents (à virus entier, à virion fragmenté ou sous-unitaires) chez 16 714 sujets âgés de ≥ 65 ans[8]. Bien que des réactions locales et des symptômes généraux aient été le plus souvent signalés, de nombreux rapports font état d'une conjonctivite et de symptômes respiratoires, classés comme « de type allergique ». Les sujets qui ont reçu les vaccins à virus entier couraient un plus grand risque de présenter des MI que ceux qui avaient reçu le vaccin à virion fragmenté ou le vaccin sous-unitaire. La plupart des MI étaient cependant légères ou modérées, et aucune réaction grave n'a été associée au vaccin.

Aux É.-U., une recherche dans le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) pour la période 1990-2002, à l'aide des termes de codage adaptés à la définition de cas canadienne, a permis de retrouver un certain nombre de rapports satisfaisant aux critères du SOR[9]. Comme au Canada – du fait que les symptômes constitutifs étaient non spécifiques et relativement bénins et qu'ils n'ont pas incité les autorités à faire enquête – le SOR n'a pas été reconnu comme syndrome potentiellement unique.

In Canada, ORS reports made up about one-half of all influenza vaccine AE case reports during the past four influenza seasons. Generally, ORS is considered to be mild and self-resolving. Of those who were admitted to hospitals or seen in emergency rooms, most were elderly, and the frequent complaints included difficulty in breathing and chest tightness. Outpatient visitors and individuals who had not sought medical assistance more frequently reported red eyes and cough. Only 29% of all ORS cases reported a combination of red eyes and respiratory symptom(s). Of the other AEs reported by ORS cases, mild constitutional symptoms and local reactions were, as expected, the most common.

Several clinical studies attempted to better assess the risk of ORS, showing that first-time influenza vaccine recipients developed ORS more often than those who were previously vaccinated[10]. Similarly, individuals who were affected previously by ORS had a higher risk of developing the syndrome after revaccination, compared with previously unaffected vaccine recipients[11,12], whereas persons who were previously affected tended to develop a higher number of ORS symptoms on revaccination, compared with new cases[12]. The risk of ORS recurrence was as low as 5% in one study[13] and up to 45% in others[11,12]. Fortunately, most patients described their ORS recurrence as mild[14] or less severe than the original episode[13]. ORS risk appeared higher among those vaccinees who were aged 40 to 59 years[15,16]. Although this middle-aged group reported ORS more frequently, recurrence of ORS occurred more frequently among those aged ≥ 60 years[14]. Prolonged duration of ORS symptoms (> 48 hours) was usually seen among those with a previous history of influenza vaccination, history of lung disease, and allergies[17].

The vaccine implicated during the 2000-2001 season was reformulated to reduce the proportion of unsplit virion. Subsequently, the frequency of ORS was similar to that reported following administration of the other influenza vaccines available in Canada[12]. This suggests that oculo-respiratory symptoms may occur in association with any influenza vaccine[10,12].

The pathophysiologic mechanisms of ORS are not yet understood, though some studies conducted in Canada suggest the following:

- the complement system may be involved in the red eyes[18];
- ORS is not an anaphylactic reaction[18]; and
- higher aggregate content vaccine may lead to increased immunogenecity of influenza vaccine, compared with those vaccines that contain a lower proportion of aggregates[19].

The results obtained from the surveillance database need to be interpreted with caution. The CAEFI surveillance system is based mainly on voluntary reporting, which differs within each province and territory. Further, the supplementary form, designed to provide additional information on ORS characteristics, was not completed for the majority of the case reports. Among those completed, data were self-reported. In other words, a severe AE may appear mild to some subjects, but severe to others, and recall bias may have affected the results, depending on when the forms were completed. Under-reporting, especially of milder symptoms, is another source of reporting bias. Finally, the non-specific nature of the ORS case definition, although designed to allow sensitive case capture, presents significant limitations. A controlled clinical trial indicated that the frequency in

Au Canada, les rapports de cas de SOR représentaient environ la moitié de tous les rapports de MI après la vaccination antigrippale durant les quatre dernières saisons grippales. En général, le SOR est considéré comme bénin et évolue spontanément vers la guérison. Parmi les sujets qui ont été hospitalisés ou examinés aux urgences, la plupart étaient âgés; au nombre des symptômes fréquemment mentionnés figuraient la difficulté à respirer et l'oppression thoracique. Les malades externes et les personnes qui n'ont pas consulté de médecin étaient plus nombreux à mentionner une rougeur oculaire et une toux. Seulement 29 % de tous les cas de SOR se sont plaints à la fois d'une rougeur oculaire et de symptômes respiratoires. Parmi les autres MI déclarées par les cas de SOR, de légers symptômes généraux et réactions locales étaient, tel que prévu, le plus souvent signalés.

Plusieurs études cliniques ont tenté de mieux évaluer le risque de SOR, montrant que les personnes qui recevaient pour la première fois le vaccin antigrippal développaient plus souvent un SOR que celles qui avaient déjà été vaccinées[10]. De même, les sujets qui avaient déjà souffert d'un SOR couraient un plus grand risque d'être atteints du syndrome après une revaccination que les vaccinés sans antécédents de SOR[11,12]; par ailleurs, les personnes qui avaient déjà été atteintes présentaient en général un plus grand nombre de symptômes de SOR à la revaccination que les nouveaux cas[12]. Le risque de récurrence du SOR était d'à peine 5 % dans une étude[13] et atteignait 45 % dans d'autres[11,12]. Heureusement, la plupart des patients ont décrit leur récurrence comme étant bénigne[14] ou moins grave que l'épisode original[13]. Le risque de SOR semblait plus élevé chez les vaccinés de 40 à 59 ans[15,16]. Ce groupe d'âge moyen signalait plus souvent un SOR, mais les récurrences étaient moins fréquentes que chez les personnes de ≥ 60 ans[14]. Les symptômes duraient habituellement longtemps (> 48 heures) chez celles qui avaient déjà reçu le vaccin, qui avaient des antécédents de maladie pulmonaire et d'allergies[17].

Le vaccin mis en cause durant la saison 2000-2001 a été reformulé de façon à réduire la proportion de virions non fragmentés. Par la suite, la fréquence du SOR était similaire à celle enregistrée après l'administration d'autres vaccins antigrippaux offerts au Canada[12]. Il s'ensuit donc que les symptômes oculo-respiratoires peuvent survenir en association avec tout type de vaccin contre la grippe[10,12].

Les mécanismes physiopathologiques du SOR demeurent obscurs, bien que certaines études effectuées au Canada aient proposé ce qui suit :

- le système complémentaire peut jouer un rôle dans la rougeur oculaire[18];
- le SOR n'est pas une réaction anaphylactique[18];
- une teneur plus élevée en agrégats de virions peut accroître l'immunogénécité du vaccin antigrippal, comparativement aux vaccins qui renferment une plus faible proportion d'agrégats[19].

Les résultats tirés de la base de données de surveillance doivent être interprétés avec prudence. Le système de surveillance des MAPI repose principalement sur la déclaration volontaire, qui diffère dans chaque province et territoire. En outre, le formulaire supplémentaire, visant à fournir des renseignements additionnels sur les caractéristiques du SOR, n'a pas été rempli pour la majorité des cas. Dans les formulaires remplis, les données ont été fournies par les répondants. Autrement dit, une MI grave peut sembler bénigne pour certains sujets mais grave pour d'autres, et le biais de rappel peut avoir influé sur les résultats, selon le laps de temps écoulé. La sous-déclaration, en particulier des symptômes plus légers, est une autre source de biais. Enfin, le caractère non spécifique de la définition de cas de SOR, même s'il vise à permettre la saisie de cas problématiques, présente d'importantes limites. Un essai clinique contrôlé a montré que la fréquence de la déclaration d'une seule MI liée

reporting a single ORS AE was higher (though non-significant) among placebo recipients than among vaccine recipients[10]. Likewise, the frequency of reporting multiple ORS symptoms was higher in individuals who experienced recurrent ORS (found to be at higher risk of developing ORS) than those reporting for the first time[12]. The use of a more specific case definition – a combination of red eyes and at least one respiratory symptom – that better defines ORS as a syndrome may assist in more targeted investigations of the etiology and pathogenesis of ORS in the future (Table 1).

In conclusion, ORS is likely not a new AE but, rather, one that was underreported in the past, due to its mild nature, and that was unmasked only when its frequency increased during the 2000-2001 influenza season in two provinces. A variation in the process of manufacturing one of the vaccine products in 2000-2001 that resulted in a greater than usual number of unsplit virions in the final product may have led to its increased "reactogenecity" that season. Subsequent publicity and enhanced surveillance efforts have since contributed to the increase in ORS reporting, along with all AE, following influenza vaccination. The impact of this "stimulated reporting" of AEFI after influenza vaccine slowly declined during subsequent seasons, with reporting rates only now returning to the pre-ORS levels.

Acknowledgements

The authors of this paper gratefully acknowledge all individuals who were involved in the surveillance of influenza AEFI, including vaccine recipients, healthcare providers, provincial and territorial public health officials and vaccine manufacturers, and the vaccine safety staff at the Agency. The authors also thank the National and International scientists and experts for their attendance at the ORS-related meetings and workshops and for their guidance. Finally, the authors wish to acknowledge Dr. Barbara Law for review of the manuscript.

References

1. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season.* CCDR 2004; 30(ACS-3):1-32.
2. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on influenza vaccination for the 1998-1999 season.* CCDR 1998; 24(ACS-2):1-8.
3. National Advisory Committee on Immunization. *Influenza vaccine.* In: *Canadian Immunization Guide.* 6th Edition. Ottawa: Health Canada, 2002:120-7.
4. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary Statement on influenza vaccination: Continued use of Fluviral® influenza vaccine in the 2000-2001 season.* CCDR 2001;27(ACS-1, 2):1-3.
5. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2001-2002 season: Influenza vaccination of persons who experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination.* CCDR 2001;27(ACS-7):1-8.
6. Choudhri Y, Walop W. *Influenza vaccine-associated adverse events: Results of passive surveillance, Canada 2001-2002.* CCDR 2002;28(23):1-8.
7. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: Update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination.* CCDR 2002;28(ACS-6):1-8.
8. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, et al. *Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: Results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination.* Vaccine 1999; 17(15-16):1898-1904.

au SOR était plus élevée (mais non significative) chez les sujets qui avaient reçu un placebo que chez les vaccinés[10]. De même, la fréquence de déclaration de multiples symptômes du SOR était plus élevée chez les personnes qui avaient connu un épisode récurrent de SOR (et qui couraient un plus grand risque de développer un SOR) que chez celles qui signalaient ce problème pour la première fois[12]. L'emploi d'une définition de cas plus spécifique – association d'une rougeur oculaire et d'au moins un symptôme respiratoire – qui définit mieux le SOR comme un syndrome peut faciliter la réalisation future d'enquêtes plus ciblées sur l'étiologie et la pathogenèse du SOR (tableau 1).

En conclusion, le SOR n'est probablement pas une MI nouvelle mais plutôt une MI qui a été sous-déclarée dans le passé, à cause de son caractère bénin, et il a été découvert uniquement lorsque sa fréquence a augmenté durant la saison grippale 2000-2001 dans deux provinces. Une modification du procédé de fabrication d'un des vaccins en 2000-2001 qui avait eu pour effet d'accroître le nombre de virions non fragmentés dans le produit final par rapport à la normale peut avoir été à l'origine de l'intensification de la « réactogénécité » du vaccin durant cette saison. La publicité subséquente entourant ce phénomène et le renforcement de la surveillance ont contribué depuis à amplifier le nombre de rapports de cas de SOR, de même que de toutes les MI, après la vaccination antigrippale. L'impact de cette « stimulation de la déclaration » de MAPI s'est estompé petit à petit durant les saisons subséquentes, les taux de déclaration n'étant revenus que maintenant aux taux qu'ils étaient avant la reconnaissance du SOR.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier toutes les personnes qui ont participé à la surveillance des MI après la vaccination antigrippale, notamment les vaccinés, les dispensateurs de soins, les autorités sanitaires provinciales et territoriales et les fabricants de vaccins, ainsi que le personnel de l'Agence s'intéressant à l'innocuité des vaccins. Nous sommes également redevables aux scientifiques et experts nationaux et internationaux qui ont participé aux rencontres et aux ateliers sur le SOR et nous ont fourni des conseils. Enfin, nous tenons à souligner le travail de Barbara Law, qui a examiné le manuscrit.

Références

1. Comité consultatif natinal de l'immunisation. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2004-2005.* RMTC 2004; 30(DCC-3):1-32.
2. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 1998-1999.* RMTC 1998; 24(DCC-2):1-8.
3. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'influenza.* Dans : *Guide canadien d'immunisation.* 6e éd. Ottawa : Santé Canada 2002:165-72.
4. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utlisation du vaccin antigrippal Fluviral® au cours de la saison 2000-2001.* RMTC 2001; 27(DCC-1, 2):1-3.
5. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentataire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure.* RMTC 2001;27(DCC-7):1-8.
6. Choudhri Y, Walop W. *Influenza vaccine-associated adverse events: Results of passive surveillance, Canada 2001-2002.* CCDR 2002; 28(23):1-8.
7. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : le point sur le syndrome oculo-respirtoire associé au vaccin antigrippal.* RMTC 2002;28(DCC-6):1-8.
8. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, et coll. *Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: Results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination.* Vaccine 1999; 17(15-16):1898-1904.

9. Khromava A, Pool V, Chen R. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccine - United States, 1990-2002: New or previously unrecognized?* 1st international conference on therapeutic risk management & 19th international conference on pharmacoepidemiology August 21-24, 2003, Philadelphia, PA, USA. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003;12(1):S59.
10. Scheifele DW, Duval B, Russell ML, et al. *Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: Evidence from a controlled trial involving adults.* Clin Infect Dis 2003;36(7):850-7.
11. Skowronski DM, De Serres G, Hebert J, et al. *Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season.* Vaccine 2002;20(21-22):2713-9.
12. De Serres G, Boulianne N, Duval B, et al. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: Evidence for occurrence with more than one influenza vaccine.* Vaccine 2003; 21(19-20):2346-53.
13. Skowronski DM, Strauss B, Kendall P, et al. *Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination.* CMAJ 2002;167(8):853-8.
14. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the rate of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected.* Clin Infect Dis 2003; 37(8):1059-66.
15. Boulianne N, De Serres G, Duval B, et al. *Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination – Quebec, 2000.* CCDR 2001; 27(10):85-90.
16. De Serres G, Grenier JL, Toth E, et al. *The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination.* Vaccine 2003;21:2354-61.
17. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, et al. *Oculo-respiratory syndrome: A new influenza vaccine-associated adverse event?* Clin Infect Dis 2003;36(6):705-13.
18. Fredette MJ, De Serres G, Malenfant M. *Ophthalmological and biological features of the oculorespiratory syndrome after influenza vaccination.* Clin Infect Dis 2003;37(8):1136-8.
19. Babiuk S, Skowronski DM, De Serres G, et al. *Aggregate content influences the Th1/Th2 immune response to influenza vaccine: Evidence from a mouse model.* J Med Virol 2004; 72(1):138-42.

Source: *Nooshin Ahmadipour, MD, MSC, Theresa Tam, MD, Wikke Walop, PhD, Arlene King, MD, Immunization and Respiratory Infections Division, Robert Pless, MD, Public Health Training and Applications Division, Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ontario.*

9. Khromava A, Pool V, Chen R. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccine - United States, 1990-2002: New or previously unrecognized?* 1st international conference on therapeutic risk management & 19th international conference on pharmacoepidemiology August 21-24, 2003, Philadelphia, PA, USA. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003;12(1):S59.
10. Scheifele DW, Duval B, Russell ML, et coll. *Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: Evidence from a controlled trial involving adults.* Clin Infect Dis 2003;36(7):850-7.
11. Skowronski DM, De Serres G, Hebert J, et coll. *Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season.* Vaccine 2002;20(21-22):2713-9.
12. De Serres G, Boulianne N, Duval B, et coll. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: Evidence for occurrence with more than one influenza vaccine.* Vaccine 2003;21(19-20):2346-53.
13. Skowronski DM, Strauss B, Kendall P, et coll. *Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination.* CMAJ 2002;167(8):853-8.
14. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D, et coll. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the rate of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected.* Clin Infect Dis 2003;37(8):1059-66.
15. Boulianne N, De Serres G, Duval B, et coll. *Manifestations cliniques et incidence du syndrome oculo-respiratoire survenant après la vaccination contre l'influenza – Québec, 2000.* RMTC 2001;27(10):85-90.
16. De Serres G, Grenier JL, Toth E, et coll. *The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination.* Vaccine 2003; 21:2354-61.
17. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, et coll. *Oculo-respiratory syndrome: A new influenza vaccine-associated adverse event?* Clin Infect Dis 2003;36(6):705-13.
18. Fredette MJ, De Serres G, Malenfant M. *Ophthalmological and biological features of the oculorespiratory syndrome after influenza vaccination.* Clin Infect Dis 2003;37(8):1136-8.
19. Babiuk S, Skowronski DM, De Serres G, et coll. *Aggregate content influences the Th1/Th2 immune response to influenza vaccine: Evidence from a mouse model.* J Med Virol 2004;72(1):138-42.

Source : *Dr Nooshin Ahmadipour, MSc, Dre Theresa Tam, Mme Wikke Walop, PhD, Dre Arlene King, Division de l'immunisation et des infections respiratoires, Dr Robert Pless, Division de la formation et applications de la santé publique, Agence de santé publique du Canada, Ottawa (Ontario).*

INTERNATIONAL NOTES

OUTBREAKS OF *SALMONELLA* INFECTIONS ASSOCIATED WITH EATING ROMA TOMATOES - UNITED STATES AND CANADA, 2004

Three outbreaks of *Salmonella* infections associated with eating Roma tomatoes were detected in the United States and Canada in the summer of 2004. In one multistate U.S. outbreak during 25 June to 19 July, multiple *Salmonella* serotypes were isolated, and cases were associated with exposure to Roma tomatoes from multiple locations of a chain delicatessen. Each of the other two outbreaks was characterized by a single *Salmonella* serotype: Braenderup in one multistate outbreak and Javiana in an outbreak in Canada. In the three outbreaks, 561 outbreak-related illnesses from 18 states and one province in Canada were identified. This report describes the subsequent investigations by public health and food safety agencies. Although a single tomato- packing house in Florida was common to all three outbreaks, other growers or packers also might have supplied contaminated Roma tomatoes that resulted in some of the illnesses. Environmental investigations are continuing. Because current knowledge of mechanisms of tomato contamination and methods of eradication of *Salmonella* in fruit is inadequate to ensure produce safety, further research should be a priority for the agricultural industry,

NOTES INTERNATIONALES

ÉCLOSIONS D'INFECTION À *SALMONELLA* ASSOCIÉES À LA CONSOMMATION DE TOMATES ROMA - ÉTATS-UNIS ET CANADA, 2004

Trois éclosions d'infection à *Salmonella* associées à la consommation de tomates Roma ont été détectées aux États-Unis et au Canada au cours de l'été 2004. De multiples sérotypes de *Salmonella* ont été isolés dans une éclosion survenue dans plusieurs États américains entre le 25 juin et le 19 juillet. Les cas étaient liés à la consommation de tomates Roma provenant de plusieurs établissements d'une chaîne de restaurants de type delikatessen. Chacune des deux autres éclosions étaient caractérisée par un seul sérotype de *Salmonella* : Braenderup, dans une éclosion survenue dans plusieurs États, et Javiana, dans une autre qui s'est produite au Canada. Cinq cent soixante et un cas d'infection liés aux trois éclosions ont été recensés dans 18 États américains et une province canadienne. Le présent rapport décrit les enquêtes menées par des organismes responsables de la santé publique et de l'innocuité des aliments par suite de ces éclosions. Même si les trois éclosions étaient reliées à un seul établissement de conditionnement de tomates de la Floride, il est possible que les tomates Roma à l'origine de quelques-unes des infections aient été fournies par d'autres entreprises de conditionnement ou cultivateurs. Les enquêtes environnementales se poursuivent. Comme on ne possède pas suffisamment de connaissances sur les mécanismes de contamination de la tomate et les méthodes d'éradication de *Salmonella* dans les fruits pour garantir l'innocuité

food safety agencies, and the public health community.

Multiserotype *Salmonella* Outbreak - Multistate

In July 2004, a total of 429 culture-confirmed, outbreak- associated salmonellosis cases were identified in nine states (Maryland, Michigan, Missouri, North Carolina, New Hampshire, Ohio, Pennsylvania, Virginia, and West Virginia); these cases occurred among persons eating at delicatessen chain A sites, with symptom onset during 2 to 27 July. The median age of patients was 35 years (range: 1 to 81 years); 52% were male. No deaths occurred, but 30% of patients were hospitalized. These cases yielded *Salmonella* serotypes Javiana (383), Typhimurium (27), Anatum (five), Thompson (four), Muenchen (four), and Group D untypable (six).

State and local health departments, in collaboration with Centers for Disease Control and Prevention (CDC), conducted a case-control study, which included 53 case-patients and 53 well meal-companion controls. Of the 53 case-patients, 47 (90%) ate Roma tomatoes, compared with 24 (48%) of the controls. Multivariate analysis data demonstrated a strong association with consumption of Roma tomatoes (adjusted odds ratio = 7.1; 95% confidence interval (CI) = 1.5 to 34). Delicatessen chain A had purchased presliced Roma tomatoes from a single processor for all of its 302 stores in five states. *S.* Anatum, with a pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) pattern indistinguishable from that of five cases in four states, was isolated from presliced Roma tomatoes sampled at a delicatessen chain A site on 13 July.

Roma tomatoes were removed from all delicatessen chain A sites on 14 July. A total of 22 (5%) patients reported illness onset after 19 July, outside the incubation period for *Salmonella*. These illnesses might be explained by factors such as continued Roma tomato use, poor recall, low infectious dose, food saved and eaten later, or secondary transmission.

S. Braenderup Outbreak - Multistate

In the summer of 2004, a total of 125 confirmed cases of *S.* Braenderup infection with an indistinguisable PFGE pattern were identified from 16 states (Delaware, Connecticut, Georgia, Iowa, Kansas, Maryland, Masschusetts, Missouri, New Hampshire, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvania, Virginia, West Virginia, and Wisconsin); patients had illness onset during 18 June to 21 July. The median age of patients was 30 years (range: 0 to 84 years); 66% were female. No deaths occurred, but 20% of patients were hospitalized.

State and local health departments, in collaboration with CDC, conducted a case-control study among persons aged 15 to 60 years. A case was defined as infection with *S.* Braenderup yielding the outbreak PFGE pattern, with illness onset after 15 June. Controls were enrolled through sequential-digit telephone dialing by using patients' area codes. A total of 38 case-patients and 79 controls were included. Patients were more likely than controls to have eaten out multiple times during the 5 days preceding illness onset (53% versus 34%) (odds ratio [OR] = 2.1; CI = 1.0 to 4.7). A higher proportion of patients than controls ate cheese, lettuce, and tomatoes outside the home, but these differences were not statistically significant. Using meal information from 27 case-patients and 29 controls, restaurant managers were asked about

des fruits et légumes frais, il faudrait que l'industrie agricole, les organismes responsables de l'innocuité des aliments et de la santé publique érigent en priorité la poursuite des recherches sur le sujet.

Éclosion d'infection à *Salmonella* de sérotypes différents - plusieurs États

En juillet 2004, 429 cas de salmonellose associés aux éclosions et confirmés par culture ont été recensés dans neuf États (le Maryland, le Michigan, le Missouri, la Caroline du Nord, le New Hampshire, l'Ohio, la Pennsylvanie, la Virginie et la Virginie occidentale). Ces cas sont survenus chez des clients d'une chaîne de restaurants A, les symptômes étant apparus au cours de la période du 2 au 27 juillet. L'âge médian des patients était de 35 ans (intervalle : 1 à 81 ans); 52 % étaient de sexe masculin. Aucun décès n'a été enregistré, mais 30 % des patients ont été hospitalisés. Divers sérotypes de *Salmonella* étaient en cause : Javiana (383), Typhimurium (27), Anatum (cinq), Thompson (quatre), Muenchen (quatre), et type indéterminé du groupe D (six).

Les départements de la santé des États et des collectivités locales ont entrepris, de concert avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), une étude cas-témoins, à laquelle ont pris part 53 cas et 53 témoins bien portants, qui avaient aussi fréquenté les mêmes établissements. Parmi les 53 cas, 47 (90 %) avaient mangé des tomates Roma, contre 24 (48 %) des témoins. Une analyse multivariables a mis en évidence une forte corrélation avec la consommation de tomates Roma (rapport de cotes rajusté = 7,1; intervalle de confiance (IC) à 95 % = 1,5 à 34). La chaîne de restaurants A s'était procuré des tomates Roma prétranchées auprès d'un seul établissement de transformation, pour ses 302 restaurants répartis dans cinq États. Le sérotype *S.* Anatum, dont le profil électrophorétique ne pouvait être distingué de celui des cinq cas observés dans quatre États, a été isolé à partir d'échantillons de tomates prétranchées Roma, prélevés dans un établissement de la chaîne A le 13 juillet.

Les tomates Roma ont été retirées de tous les établissements de la chaîne A le 14 juillet. Au total, 22 patients (5 %) ont signalé l'apparition de l'infection après le 19 juillet, c'est-à-dire après la période d'incubation normale de *Salmonella*. Ces infections pourraient s'expliquer par des facteurs tels que l'emploi continu de tomates Roma, des erreurs de mémoire, une faible dose infectieuse, des aliments conservés et consommés plus tard ou une transmission secondaire.

Éclosion d'infection à *S.* Braenderup - plusieurs États

Au cours de l'été 2004, un nombre total de 125 cas confirmés d'infection à *S.* Braenderup, au profil électrophorétique non identifiable, ont été détectés dans 16 États (le Delaware, le Connecticut, la Géorgie, l'Iowa, le Kansas, le Maryland, le Massachusetts, le Missouri, le New Hampshire, le New Jersey, New York, l'Ohio, la Pennsylvanie, la Virginie, la Virginie occidentale et le Wisconsin). La maladie est survenue entre le 18 juin et le 21 juillet. L'âge médian des patients était de 30 ans (intervalle : 0 à 84 ans); 66 % étaient de sexe féminin. Aucun décès n'a été signalé, mais 20 % des patients ont été hospitalisés.

Les départements de la santé des États et des collectivités locales ont entrepris, de concert avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), une étude cas-témoins, à laquelle ont pris part des personnes âgées de 15 à 60 ans. On a défini de la façon suivante un cas : une personne infectée par *S.* Braenderup, dont le profil électrophorétique correspondait à celui de l'éclosion, la maladie étant apparue après le 15 juin. Les témoins ont été recrutés à l'aide d'un composeur automatique de numéros qui a utilisé les codes régionaux des patients. Au total, 38 cas et 79 témoins ont pris part à l'enquête. Les cas étaient proportionnellement plus nombreux que les témoins à avoir mangé au restaurant à plusieurs reprises au cours des cinq jours précédant la survenue de l'infection (53 % contre 34 %) (rapport de cotes [RC] = 2,1; IC = 1,0 à 4,7). Une plus forte proportion de cas que de témoins avaient mangé du fromage, de la laitue et des tomates au restaurant, mais ces différences n'étaient pas

specific types of cheese, lettuce, and tomatoes used in dishes eaten by customers. Roma tomatoes, which were eaten by 41% of case-patients but only 14% of controls (OR = 4.1; CI = 1.1 to 15.3), were the only exposure significantly associated with illness. These restaurants purchased whole Roma tomatoes from tomato distributors.

S. Javiana Outbreak - Canada

Seven confirmed cases of *S.* Javiana infections with indistinguisable PFGE patterns, but with patterns distinct from the multiserotype *Salmonella* outbreak, were identified from one Canada province, Ontario; illness onset occurred during 4 to 8 July, 2004. The median age of ill persons was 28 years (range: 23 to 36 years). No deaths were reported, but 14% of persons were hospitalized. All patients ate at the same restaurant. Although a case-control study was not conducted, Roma tomatoes were the suspected outbreak vehicle because Roma tomatoes were the only common food exposure among all patients.

Traceback and Environmental Investigation

The Food and Drug Administration (FDA), in conjunction with state and province food regulatory agencies and state health departments, conducted traceback investigations of the Roma tomatoes eaten by patients in all three outbreaks. For each outbreak, Roma tomatoes were traced from restaurants back to distributors, packers, or growers in the United States. Traceback investigation of tomatoes from the multiserotype outbreak identified one field-packing operation and three packing houses from three states as possible sources. Of these four sources, Florida packing house A was also identified as a possible source for the two other concurrent Roma tomato-associated salmonellosis outbreaks (i.e., the *S.* Braenderup and *S.* Javiana outbreaks).

Quality-control procedures at the tomato-slicing facility associated with the multiserotype *Salmonella* outbreak were inspected while the facility was in active operation; no source of contamination was identified. In addition, *S.* Javiana is typically associated with the coastal Southeast, whereas the slicing facility is located in the Northeast.

Environmental investigation of four packers and five associated farms in Florida and South Carolina during August and November 2004 did not reveal a clear source of contamination, and the packing houses appeared to be following food-safety guidance. However, of these nine facilities, only Florida packing house A and one associated farm were in active operation at the time of inspection. Investigations will continue during the corresponding 2005 growing season.

Acknowledgements

The findings in this report are based, in part, on contributions by state public health departments in Connecticut, Delaware, Georgia, Iowa, Kansas, Maryland, Massachusetts, Missouri, New Hampshire, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvania, Virginia, West Virginia, and Wisconsin. M Hoekstra, M Balasegaram, M Perch, C Snider, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases; D Burmeister, EIS Officer, CDC.

statistiquement significatives. À lumière de renseignements sur les repas pris par 27 cas et 29 témoins, les enquêteurs ont posé aux directeurs de restaurants des questions sur les types précis de fromage, de laitue et de tomates utilisés dans les plats servis aux clients. Des tomates Roma consommées par 41 % des cas infectés, mais par 14 % des témoins seulement (RC = 4,1; IC = 1,1 à 15,3), étaient la seule source d'exposition significativement associée aux infections. Ces restaurants s'étaient procuré des tomates Roma entières auprès de distributeurs de tomates.

Éclosion d'infection à *S.* Javiana - Canada

Sept cas confirmés d'infection à *S.* Javiana, aux profils électrophorétiques non identifiables, mais distincts de ceux qui étaient associés à l'éclosion d'infection à *Salmonella* de sérotypes multiples, ont été détectés dans une province canadienne, l'Ontario. Les infections ont débuté entre le 4 et le 8 juillet 2004. L'âge médian des sujets infectés était de 28 ans (intervalle : 23 à 36 ans). Aucun décès n'a été signalé, mais 14 % des personnes ont été hospitalisées. Tous les patients avaient fréquenté le même restaurant. Même si aucune étude cas-témoins n'a été réalisée, les tomates Roma ont été considérées comme le véhicule suspect de l'éclosion, puisqu'elles étaient la seule source commune d'exposition alimentaire chez tous les patients.

Enquêtes de retraçage et enquêtes environnementales

La Food and Drug Administration (FDA), de concert avec des organismes de réglementation de la province et des États concernés et des départements de la santé des États, ont mené des enquêtes en vue de retracer les tomates Roma consommées par les patients infectés dans les trois éclosions. Afin de retracer les tomates incriminées dans chaque éclosion, les enquêteurs ont remonté la filière à partir des restaurants jusqu'aux distributeurs, aux entreprises de conditionnement ou aux cultivateurs aux État-Unis. L'enquête a établi qu'une entreprise qui emballait sur place les tomates et trois établissements de conditionnement de trois États pouvaient être à l'origine de l'éclosion d'infection à sérotypes multiples. Elle a aussi déterminé que, parmi ces quatre sources possibles, l'entreprise de conditionnement A de la Floride pouvait être impliquée dans les deux autres éclosions de salmonellose associées aux tomates Roma et survenues en même temps (soit celles mettant en cause les sérotypes *S.* Braenderup et *S.* Javiana).

Les enquêteurs ont inspecté, en cours de fonctionnement, les méthodes de contrôle de la qualité utilisées dans l'établissement qui tranche les tomates et qui était associé à l'éclosion d'infection à *Salmonella* de sérotypes multiples. Aucune source de contamination n'a été détectée. De plus, le sérotype *S.* Javiana est généralement associé au Sud-Est de la côte américaine, alors que l'entreprise qui tranche les tomates est installée dans le Nord-Est.

Une enquête environnementale menée auprès de quatre entreprises de conditionnement et cinq exploitations agricoles de la Floride et de la Caroline du Nord en août et en novembre 2004 n'a pas révélé clairement l'existence d'une source de contamination, et les entreprises de conditionnement semblaient observer les règles d'hygiène alimentaire. Toutefois, de ces neuf établissements, seules l'entreprise de conditionnement A de la Floride et une exploitation agricole connexe étaient en plein fonctionnement au moment de l'inspection. Les enquêtes se poursuivront au cours de la saison de culture correspondante de 2005.

Remerciements

Les conclusions de ce rapport ont été tirées en partie à la lumière des données fournies par les départements de la santé publique des États suivants : Connecticut, Delaware, Géorgie, Iowa, Kansas, Maryland, Massachusetts, Missouri, New Hampshire, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvanie, Virginie, Virginie occidentale et Wisconsin. Nous tenons à remercier M. Hoekstra, M. Balasegaram, M. Perch, C. Snider, de la Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, et D. Burmeister, EIS Officer, CDC.

References

1. Committee on Varietal Pedigrees. Interim report of the Committee on Varietal Pedigrees. Report of the Tomato Genetics Cooperative [Appendix 36]. Gainesville, FL: University of Florida; 1961. Available at http://gcrec.ifas.ufl.edu/tgc/newsletters/vol11/v11p36.html.
2. Hedberg CW, Angulo FJ, White KE et al. *Outbreaks of salmonellosis associated with eating uncooked tomatoes: implications for public health.* Epidemiol Infect 1999;122:385-93.
3. Rushing JW, Angulo FJ, Beuchat LR. *Implementation of a HACCP program in a commercial fresh-market tomato packinghouse: a model for the industry.* Dairy, Food, and Environmental Sanitation 1996;16:549-53.
4. Cummings K, Barrett E, Mohle-Boetani JC et al. *A multistate outbreak of* ***Salmonella enterica*** *serotype Baildon associated with domestic raw tomatoes.* Emerg Infect Dis 2001;7:1046-8.
5. CDC. *Outbreak of* ***Salmonella*** *serotype Javiana infections - Orlando, Florida, June 2002.* MMWR 2002;51:683-4.
6. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guidance for industry: guide to minimize microbial food safety hazards for fresh fruits and vegetables. Washington, DC: Food and Drug Administration; 1998. Available at http://www.foodsafety.gov/~dms/prodguid.html.
7. Voetsch AC, Van Gilder TJ, Angulo FJ et al. *FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal* ***Salmonella*** *infections in the United States.* Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 3):S127-34.
8. Guo X, Chen J, Brackett RE et al. *Evidence of association of* ***Salmonellae*** *with tomato plants grown hydroponically in inoculated nutrient solution.* Appl Environ Microbiol 2002;68:3639-43.
9. Guo X, Chen J, Brackett RE et al. *Survival of* ***Salmonellae*** *on and in tomato plants from the time of inoculation at flowering and early stages of fruit development through fruit ripening.* Appl Environ Microbiol 2001;67:4760-4.
10. Huang RY, Beuchat LR, Angulo FJ. *Fate of* ***Salmonella*** *Montevideo on and in raw tomatoes as affected by temperature and treatment with chlorine.* Appl Environ Microbiol 1995;61:2127-31.

Références

1. Committee on Varietal Pedigrees. Interim report of the Committee on Varietal Pedigrees. Report of the Tomato Genetics Cooperative [Appendix 36]. Gainesville, FL: University of Florida; 1961. Available at http://gcrec.ifas.ufl.edu/tgc/newsletters/vol11/v11p36.html.
2. Hedberg CW, Angulo FJ, White KE et coll. *Outbreaks of salmonellosis associated with eating uncooked tomatoes: implications for public health.* Epidemiol Infect 1999;122:385-93.
3. Rushing JW, Angulo FJ, Beuchat LR. *Implementation of a HACCP program in a commercial fresh-market tomato packinghouse: a model for the industry.* Dairy, Food, and Environmental Sanitation 1996;16:549-53.
4. Cummings K, Barrett E, Mohle-Boetani JC et coll. *A multistate outbreak of* ***Salmonella enterica*** *serotype Baildon associated with domestic raw tomatoes.* Emerg Infect Dis 2001;7:1046-8.
5. CDC. *Outbreak of* ***Salmonella*** *serotype Javiana infections - Orlando, Florida, June 2002.* MMWR 2002;51:683-4.
6. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guidance for industry: guide to minimize microbial food safety hazards for fresh fruits and vegetables. Washington, DC: Food and Drug Administration; 1998. Available at http://www.foodsafety.gov/~dms/prodguid.html.
7. Voetsch AC, Van Gilder TJ, Angulo FJ et coll. *FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal* ***Salmonella*** *infections in the United States.* Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 3):S127-34.
8. Guo X, Chen J, Brackett RE et coll. *Evidence of association of* ***Salmonellae*** *with tomato plants grown hydroponically in inoculated nutrient solution.* Appl Environ Microbiol 2002;68:3639-43.
9. Guo X, Chen J, Brackett RE et coll. *Survival of* ***Salmonellae*** *on and in tomato plants from the time of inoculation at flowering and early stages of fruit development through fruit ripening.* Appl Environ Microbiol 2001;67:4760-4.
10. Huang RY, Beuchat LR, Angulo FJ. *Fate of* ***Salmonella*** *Montevideo on and in raw tomatoes as affected by temperature and treatment with chlorine.* Appl Environ Microbiol 1995;61:2127-31.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the
Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 **or** (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $110 (plus applicable taxes) in Canada; $147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2005

Pour recevoir le Releve des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui presente des donnees pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publies ne contiennent que des donnees sommaires, mais des renseignements complementaires peuvent être obtenus aupres des sources mentionnees. L'Agence de sante publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticite des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la sante est invitee a collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des supplements au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin
Redactrice en chef
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Editique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser a
Redactrice en chef
Agence de sante publique du Canada
Section des publications scientifiques et services multimedias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner a cette publication, veuillez contacter :
Association medicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tel. : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 $ (et frais connexes) au Canada; 147 $ US a l'etranger.

On peut aussi avoir acces electroniquement a cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, a <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Sante 2005